

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Доцент В.Ю. ЩЕРБАКОВ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Изложены современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике заболеваний щитовидной железы у беременных и об осложнениях гестационного периода.**

В последние годы эндокринная патология приобретает все большее распространение. Отмечается, в частности, существенный рост частоты тиреоидной патологии. Заболевания щитовидной железы во время беременности осложняют ее течение. Установлено, что даже субклинические формы гипотиреоза способны крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [1, 2]. При этом заболевания щитовидной железы у беременных особенно трудно диагностировать и лечить [3, 4].

Значительную роль в развитии заболеваний щитовидной железы играют характер питания и изменение экологической и радиологической обстановки. Недостаточное поступление йода приводит к изменению функциональных параметров щитовидной железы как у матери, так и у плода, причем часть отклонений в тиреоидном статусе у плода выражена в большей степени, чем у матери [5, 6].

Тиреоидные гормоны играют важную роль в жизнедеятельности человека любого возраста. Особенно важна их роль в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни. Эти гормоны обладают широким спектром действия. Наиболее важным из них в детском возрасте является анаболический эффект. В отличие от других анаболических гормонов тиреоидные гормоны не только и даже не столько контролируют линейный рост, сколько регулируют процессы дифференцировки тканей, рост и процессы оссификации, особенно формирование центральной нервной системы. Никакие другие гормоны не дают подобного эффекта. Адекватный уровень тиреоидного гормона матери является важным условием нормального эмбриогенеза [4, 7]. На ранних этапах внутриутробной жизни под влиянием тиреоидных гормонов закладываются и формируются основные функции мозга. Сроки дифференцировки мозга четко ограничены по времени. Однако до сих пор не ясна степень значимости тиреоидных гормонов для каждого в отдельности процесса формирования мозга (органогенез, рост и миграция нейронов, синаптогенез, миелинизация) [8].

На ранних сроках беременности (до 12 нед) развитие плода полностью зависит от тиреоидных гормонов матери. Транспорт тиреоидных гормонов к плоду в I триместре беременности осуществляется через целомическую полость. Известно, что эмбриональные ткани человека уже на ранних стадиях развития содержат функционально активные рецепторы к трийодтиронину.

В экспериментах на животных доказано, что на данном этапе развития гормоны щитовидной желе-

зы регулируют синтез некоторых белков мозга, таких как нейрогранин (RC<sub>3</sub>), действующий в качестве субстрата третьего мессенджера в молекулярном каскаде белковой С-киназы во время развития синапсов и ремоделирования. Кроме того, транскрипция В-12 гена, кодирующего белки, которые участвуют в метаболических процессах, прямо зависит от регуляции гормонами щитовидной железы [9].

Итак, дефицит тиреоидных гормонов матери в I триместре беременности приводит к необратимым изменениям в неврологическом и моторном развитии ребенка.

Позже, начиная со II триместра внутриутробной жизни, плод развивается под влиянием тиреоидных гормонов матери и собственных гормонов. Щитовидная железа плода приобретает способность концентрировать йод и синтезировать собственные гормоны к 12-й нед внутриутробной жизни, в то же время гипопиз плода начинает синтезировать ТТГ. Развитие фетальной гипопизарно-тиреоидной системы завершается к 12–14-й нед гестации, однако функция ее остается минимальной до 18–20-й нед. Фетальная тиреоидная продукция осуществляется путем захвата йода из материнского кровотока, а также за счет дейодинации материнских йодтиронинов под влиянием плацентарной 5-дейодиназы III типа. Некоторые исследователи доказывают существование материнско-плодового транспорта тироксина [8].

До сих пор не известно может ли плацента компенсировать недостаток поступления тиреоидных гормонов к плоду и как себя ведет плацентарная дейодиназа в условиях материнского гипотиреоза. Так, например, дети с агенезией щитовидной железы или тотальным дефектом органификации йода, неспособные синтезировать собственные гормоны, развиваются нормально, если женщине назначается дополнительная заместительная гормональная терапия тироксином по установленному диагнозу. В настоящее время доказано, что часть материнского тироксина все же поступает к плоду [10].

Во II триместре формируются и достигают необходимого для взрослого человека уровня нейроны церебральной коры и базальных ганглиев плода. На этом же этапе при обязательном участии тиреоидных гормонов дифференцируется улитка и формируется слух ребенка. Считают, что дефицит тиреоидных гормонов матери в эти сроки гестации является причиной появления многих неврологических нарушений у ребенка.

В III триместре беременности функция щитовидной железы плода достигает плато. Доказано, что

именно в конце беременности тиреоидные гормоны матери наиболее свободно преодолевают фетоплацентарный барьер [10]. Это очень важно, потому что именно в конце беременности окончательно дифференцируется кора головного мозга, человек приобретает способность к абстрактному и ассоциативному мышлению. Недостаток тиреоидных гормонов матери в эти сроки гестации может привести к нарушению психического и интеллектуального развития ребенка.

Физиологическая адаптация щитовидной железы к беременности обусловлена тремя независимыми факторами [9].

Первый фактор — это повышение тироксинсвязывающего глобулина, которое происходит под влиянием эстрогенов в I триместре беременности, что влечет за собой транзитное снижение свободной, биологически более активной гормональной фракции. По механизму «обратной связи» увеличивается выработка ТТГ, что, в свою очередь, приводит к восстановлению концентрации свободных гормонов.

Второй фактор — хорионический гонадотропин человека, который непосредственно стимулирует щитовидную железу и оказывает свое действие как слабый тиреотропный гормон, поскольку по своему строению близок к молекуле ТТГ. Он вызывает незначительное повышение свободного тироксина и приводит к снижению в плазме крови ТТГ на ранних сроках беременности.

Третий фактор — это дейодирующая активность плаценты. Увеличение потребности в тиреоидных гормонах, наблюдающееся во время беременности, может быть связано отчасти с ускорением периферического метаболизма тироксина или с трансплацентарным переносом материнских тиреоидных гормонов.

В антенатальный период онтогенеза происходит полное формирование гистологической и цитологической структуры щитовидной железы [7]. Фетальная гипофизарно-тиреоидная система считается автономной. Активность фетальной щитовидной железы целиком зависит от поступления йода из организма матери. Йод, антитела к тканям щитовидной железы, тиреостатики свободно проникают через плаценту [9].

Изменения уровня гормонов матери и плода происходят независимо друг от друга. У матери концентрация свободного тироксина в начале беременности выше, чем перед родами. Во II триместре концентрация его у плода выше, чем у матери, а трийодтиронина ниже. Во время родов содержание ТТГ в крови рожениц возрастает в 10 раз по сравнению с нормой. Одновременно увеличивается его концентрация в крови плода. Это может быть следствием трансплацентарного переноса тиреотропина.

Для новорожденных первых суток жизни характерны признаки напряжения функции щитовидной железы, и у 4,6% из них оно может завершиться транзитным гипотиреозом. Наиболее часто это состояние развивается у недоношенных детей. Окончательное соотношение гормонов щитовидной железы у ребенка устанавливается к 1–1,5 мес постнатальной жизни [7]. Плод в процессе своего развития нуждается как в материнских, так и в собственных тиреоидных гормонах.

Количество потребляемого йода играет важную роль во время беременности, поскольку обеспечение плода этим микроэлементом происходит исключительно за счет материнского организма. Происходят дополнительные потери йода вследствие усиления его почечного клиренса и затрат материнского запаса йода на фетоплацентарный комплекс и обеспечения продукции тиреоидных гормонов плода. В результате гормональные потребности возрастают, тогда как содержание йода в щитовидной железе матери уменьшается [11].

Дефицит йода приводит к чрезмерной хронической тиреоидной стимуляции, возникает гиперплазия и гипертрофия клеток щитовидной железы. Формирование зоба происходит в результате повышения уровня ТТГ к концу I триместра и сочетается с относительной гипотироксинемией [12, 13]. Беременность, в свою очередь, ограничивает резервы йода и приводит к состоянию относительной йодной недостаточности. Возникший во время беременности зоб не всегда подвергается обратному развитию, что объясняет значительную частоту тиреоидной патологии у женщин [14, 15]. При явном недостатке йода у плода также наблюдается гиперстимуляция щитовидной железы.

Большая распространенность тиреоидной патологии, в частности увеличение частоты зоба и снижение функции щитовидной железы, представляет угрозу репродуктивному здоровью женщины. При тиреоидной патологии часто развиваются невынашивание и угроза прерывания беременности, ранний токсикоз, гестоз, хроническая внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода. Роды осложняются аномалиями родовой деятельности, преждевременным разрешением [7]. Частота аномалий развития плода при заболеваниях щитовидной железы составляет 18–25%. Наиболее часто при этом поражаются центральная нервная и эндокринная системы. Новорожденные от матерей с патологией щитовидной железы страдают постнатальной энцефалопатией, анемией.

Беременность может стать пусковым механизмом в развитии патологии щитовидной железы. Самым распространенным заболеванием щитовидной железы является эутиреоидный зоб, который обнаруживается чаще всего во время беременности и кормления грудью. При наличии зоба у беременной женщины нарушаются процессы дифференцировки щитовидной железы плода, что может обусловить гипофункцию органа в постнатальном периоде и привести к развитию зоба у ребенка [16].

Частота тиреотоксикоза составляет один случай на 500–1500 беременностей. Как правило, он обусловлен диффузным токсическим зобом.

Вне зависимости от своего генеза тиреотоксикоз нарушает течение беременности, повышает риск рождения мертвого ребенка, может приводить к наступлению преждевременных, стремительных родов, часто сопровождается гестозом. На фоне тиреотоксикоза может развиваться сердечная недостаточность, а во время родов — тиреотоксический криз. Тиреотоксикоз можно заподозрить в сроке более 22 нед беременности, когда частота сердечных сокращений превышает

160 уд./мин [17, 18]. При нелеченном тиреотоксикозе высок процент рождения детей с малой массой. У детей, родившихся от матерей с нелеченным тиреотоксикозом, отмечено увеличение до 6% частоты врожденных аномалий. Компенсация тиреотоксикоза у будущей матери на любых этапах беременности является необходимым условием благоприятного исхода как для матери, так и для плода [17, 19].

Гипотиреоз — это состояние, обусловленное неадекватным снижением концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови. У больных с умеренным или тяжелым гипотиреозом концентрация свободного тироксина в сыворотке крови снижена, но при легком гипотиреозе она может оставаться близкой к нижней границе нормы. Поскольку секреция ТТГ определяется уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке крови, именно концентрация этого гормона является наиболее чувствительным показателем гипотиреоза. На фоне нелеченного гипотиреоза наступление беременности мало вероятно. При легкой степени гипотиреоза развитие беременности возможно, когда до 6–8 нед беременности к плоду поступает в достаточном количестве трийодтиронин, а в дальнейшем щитовидная железа плода уже начинает функционировать самостоятельно [20].

У беременных с явным гипотиреозом чаще, чем в общей популяции беременных, развиваются гипертензия, отеки беременных, преэклампсия и эклампсия.

В последние годы особое внимание в литературе отводится аутоиммунному тиреоидиту и его влиянию на течение гестационного процесса, развитие плода и новорожденного. Многие исследователи [10, 21] отдают аутоиммунному тиреоидиту первенство среди всех тиреопатий.

Среди причин развития аутоиммунного тиреоидита ведущими считают генетические и онтогенетические факторы, в то время как средовым факторам отводится вторичная роль. Генетика аутоиммунного тиреоидита, по современным представлениям, предполагает полигенное наследование с многообразными инициирующими и разрешающими факторами [21]. Исследование системы HLA показало, что аутоиммунный тиреоидит ассоциируется с локусами DR5, DR3, DR4, B8, а его разновидность — послеродовой тиреоидит — с DR5, DR7. Определенные онтогенетические периоды жизни (пубертат, беременность, кли-

макс) являются классическими для манифестации аутоиммунного тиреоидита. Роль беременности в манифестации аутоиммунного тиреоидита убедительно доказана при осуществлении популяционных скрининг-программ в разных странах. Этиологическими факторами развития аутоиммунного тиреоидита могут быть также острая и хроническая вирусная и бактериальная инфекция, ионизирующая радиация, другие физические и химические агенты экологической, профессиональной, геохимической, тектонической и другой природы. Стресс и беременность влияют на развитие аутоиммунных тиреопатий, особенно в йододефицитных регионах, однако йодная профилактика может активизировать аутоиммунные процессы в щитовидной железе [22]. В настоящее время считается, что потребление йода в допустимых физиологических дозах не является триггером тиреоидной аутоиммуннизации, но может модулировать активность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у генетически чувствительных лиц.

Таким образом, основным фактором, необходимым для возникновения аутоиммунного тиреоидита, следует считать генетически обусловленное, связанное с системой HLA, органоспецифическое нарушение функции Т-лимфоцитов-супрессоров.

Высокая частота тиреоидной патологии диктует необходимость своевременного выявления беременных с заболеваниями щитовидной железы. Для диагностики состояния щитовидной железы широко используется ультразвуковое исследование. Тиреоидная функция оценивается на основании определения в сыворотке крови  $T_4$ ,  $T_3$ , ТСГ, ТТГ, антител к ткани щитовидной железы [4, 23, 24].

Нормализация эндокринного статуса матери обеспечивает функциональную активность фетальной щитовидной железы. Эффективность медикаментозного лечения зависит от продолжительности заболевания, поэтому терапию выявленной патологии следует начинать как можно раньше [9, 10]. Изменения в щитовидной железе, происходящие во время беременности, могут оказаться решающими в развитии тиреоидной патологии у женщин с генетической предрасположенностью к определенным тиреопатиям при срыве компенсаторных возможностей организма, а также в условиях дополнительной стимуляции щитовидной железы в йододефицитных регионах.

#### Литература

1. Клиническая эндокринология: Руковод. для врачей / Под ред. Н.Т. Старковой.— М.: Медицина, 1991.— 512 с.
2. Феськова И.А. Роль субклінічного гіпотиреозу у виникненні ендокринної безплідності у жінок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2000.— 16 с.
3. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана.— М.: Медицина, 2000.— 417 с.
4. Репродуктивная эндокринология: Пер с англ. / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе.— М.: Медицина, 1998.— Т. 1.— С. 587–609.
5. Бурмжулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринол.— 1998.— Т. 44, № 2.— С. 27–32.
6. Сотникова Н.Я. Врожденный гипотиреоз у детей и совершенствование лечебно-профилактической помощи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Пермь, 1998.— 20 с.
7. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология: Руковод. для врачей.— Ленинград, 1986.— С. 128–163.
8. Vulsma T., J.M. Le Vijeder. Transplacental transfer of thyroid hormones // The Thyroid and age // Eur. Thyroid Symp.— Italy, 1998.— P. 39–47.
9. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency // Clin. Obstet. and Gynecol.— 1997.— Vol. 40, № 1.— P. 102–116.
10. Effects of neonatal hypothyroidism on rat brain gene expres-

- sion / A. Munoz, A. Rodrigues-Pena, A. Peres-Castillo et al. // *Mol. Endocrinol*, 1991.— Vol. 16.— P. 239–245.
11. *Ohtman S.* Iodine metabolism in postpartum thyroiditis // *Thyroid*.— 1992.— Vol. 2.— P. 107–111.
  12. *Мацидонская Г.Ф.* Особенности гормональных изменений в системе мать–плацента–плод у беременных с гиперплазией щитовидной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук.— К., 1991.— 21 с.
  13. *Browne-Martin K., Emerson C.H.* Postpartum thyroid dysfunction // *Clin. Obst. and Gynecol.*— 1997.— Vol. 40, № 1.— P. 90–101.
  14. *Маклакова Т.П.* Функциональная активность щитовидной железы и липидов сыворотки крови у подростков в эндемической местности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 1999.— 22 с.
  15. *Степанова Р.Н.* Беременность и аутоиммунные заболевания // *Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гинекол.*— 1997.— № 1.— С. 50–52.
  16. *Тонкоглас О.А.* Клініко-морфологічні зіставлення в діагностиці і хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 1999.— 19 с.
  17. *Киовато Л., Саитини Ф., Пинкера А.* Лечение гипертиреоза // *Тиреоид-Россия: Сб. лекций.*— М., 1997.— С. 27–38.
  18. *Goodwin T.M., Hershman J.M.* Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin // *Clin. Obstet. and Gynecol.*— 1997.— Vol. 40, № 1.— P. 32–44.
  19. *Сивожелізов А.В.* Стан імунореактивності організму хворих на гіперпластичні захворювання щитоподібної залози до та після хірургічного лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2000.— 19 с.
  20. *Balen A., Kurtz A.* Successful outcome of pregnancy with severe hyperthyroidism // *Brit. J. Obstet. Gyn.*— 1990.— Vol. 97.— P. 536–539.
  21. *Bussen S., Stek T.* Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortious // *Hum. Reproduct.*— 1995.— Vol. 10 (11).— P. 2938–2940.
  22. *Chiovato L.* Recent insights in the pathogenesis neonatal hypothyroidism // *The Thyroid and age* // *Eur. Thyroid Symp.*— Italy, 1998.— P. 90–108.
  23. *Кандроп В.И.* Современные проблемы тиреологии // *Пробл. эндокринолог.*— 1999.— Т. 45, № 1.— С. 3–8.
  24. *Цильмер К.Я.* Биохимические критерии оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой системы у беременных и новорожденных в норме и при некоторых осложнениях беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тарту, 1991.— 23 с.

Поступила 15.11.2004

#### MODERN IDEAS ABOUT THYROID DISEASES IN PREGNANT

V.Yu. Scherbakov

#### S u m m a r y

Modern ideas about the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis of thyroid diseases in pregnant, and gestation period complications are reported.